



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240194
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240194
China Journal of General Surgery, 2025, 34(4):802-809.

· 简要论著 ·

VASP、COX-2和PD-L1在结直肠癌组织中的表达及其临床意义

王超¹, 张侠²

(1.湖北省咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院 肿瘤科, 湖北 咸宁 437000; 2. 湖北科技学院公共卫生与健康学院, 湖北 咸宁 437000)

摘要

背景与目的: 结直肠癌是全球发病率第三的常见恶性肿瘤, 且多数患者在确诊时已处于中晚期, 预后较差, 临床亟须寻找新的分子靶点以提高诊疗效果。血管扩张刺激磷蛋白 (VASP)、环氧化酶2 (COX-2) 和程序性死亡配体1 (PD-L1) 在多种恶性肿瘤中被证实与肿瘤进展和免疫逃逸密切相关, 但其在结直肠癌中的表达特征及临床意义尚不明确。本研究探讨 VASP、COX-2 和 PD-L1 在人结直肠癌组织中的表达及其临床意义, 以期对结直肠癌的诊断和预后评估提供新思路。

方法: 收集 2017 年 6 月—2020 年 12 月湖北省咸宁市中心医院 96 例行结直肠癌根治术的患者为研究对象, 分别用 qRT-PCR 和免疫组化分析 VASP、COX-2、PD-L1 在结直肠癌组织中的表达及其与患者临床病理因素、预后的关系。

结果: qRT-PCR 结果显示, 结直肠癌组织中 VASP、COX-2、PD-L1 的 mRNA 表达水平均明显高于癌旁组织 (均 $P<0.05$); 在结直肠癌组织中, VASP 和 COX-2 的 mRNA 表达呈正相关, COX-2 和 PD-L1 的 mRNA 表达呈正相关 (均 $P<0.05$); VASP、COX-2、PD-L1 的 mRNA 表达是结直肠癌的危险因素 (均 $P<0.05$)。免疫组化结果显示, 淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期与 VASP、COX-2、PD-L1 表达程度有关, 肿瘤浸润程度与 COX-2 表达程度有关 (均 $P<0.05$); VASP、COX-2、PD-L1 低表达患者生存率高于各自高表达患者 (均 $P<0.05$); 淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期、COX-2 和 PD-L1 表达是结直肠癌患者总生存时间的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。

结论: VASP、COX-2 及 PD-L1 在结直肠癌组织中高表达, 三者可能协同参与肿瘤的发生与进展。它们的表达水平不仅与患者的临床病理特征密切相关, 亦可作为潜在的预后评估指标, 为结直肠癌的分子分型与个体化治疗提供参考依据。

关键词

结直肠肿瘤; 血管扩张刺激磷蛋白; 环氧化酶2; 程序性死亡配体1

中图分类号: R735.3

结直肠癌属于全世界第三大常见恶性肿瘤。现阶段我国结直肠癌发病率与病死率均位居全球前列, 呈持续上升趋势, 且年长者高于年轻者, 男性高于女性^[1-4]。手术切除是结直肠癌最有效的治疗手段, 研究^[5]还指出: 通过标准化治疗后, 近

90% 早期结直肠癌可达 5 年预期寿命, 一旦出现远处转移或局部复发, 其 5 年生存率仅有 14%。而多数结直肠癌确诊时已属中晚期, 可能发展为转移性结直肠癌, 导致预后变差, 失去根治性手术机会^[6]。因此, 亟须有效肿瘤预后指标, 为结直肠癌的临床治疗提供方向和依据。

血管扩张刺激磷蛋白 (vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP) 能够调控 actin 聚合, 属于 Ena-VASP 家族关键一员, 其异常过度表达可加速恶性肿瘤癌变进程。提示沉默 VASP 能显著抑制细

收稿日期: 2024-04-10; 修订日期: 2025-04-14。

作者简介: 王超, 湖北省咸宁市中心医院/湖北科技学院附属第一医院副主任医师, 主要从事恶性肿瘤诊疗方面的研究。

通信作者: 张侠, Email: zhangxia42@163.com

胞侵袭能力与细胞增殖能力,降低癌细胞 Wnt/ β -catenin 信号活性,促进癌细胞发生凋亡,进一步抑制恶性肿瘤发生发展^[7-8]。环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) 包含 9 个内含子、10 个外显子,基因长度约 8.3 kB,定位于 1q25.2-25.3,于机体正常组织中沉默表达,在恶性肿瘤中阳性表达率显著上升。且 COX-2 存在原癌基因活性,能抑制靶基因表达,参与细胞侵袭和增殖,促进肿瘤生长与转移,提示其对于疾病预后具备指导意义^[9]。程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 为关键免疫检查点,是 B7 家族共抑制分子成员,可作用于多种肿瘤细胞表面,并能与程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 相结合,促使效应 T 细胞活性受到抑制,帮助肿瘤细胞生存发展,逃避免疫攻击^[10]。且研究^[11]表明,PD-L1 抗体阻断能够缓解部分癌症,使抗肿瘤免疫反应被激活。这也说明 VASP、COX-2、PD-L1 可能与结直肠癌生长进展有关,故本研究探讨 VASP、COX-2 和 PD-L1 在人结直肠癌组织中的表达水平及其与临床病理特征和预后的关系,以期对结直肠癌的诊断和预后评估提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 6 月—2020 年 12 月湖北省咸宁市中心医院行结直肠癌根治术的 96 例患者为研究对象,其中直肠癌 45 例,结肠癌 51 例;女性 38 例,男性 58 例;年龄 30~85 岁,平均 (63.54 ± 12.17) 岁, >60 岁 61 例, ≤60 岁 35 例;肿瘤直径 >5 cm 27 例, ≤5 cm 69 例;按照《世界卫生组织 2019 年消化系统肿瘤分类》^[12]进行评估:存在淋巴结转移者 56 例,无淋巴结转移者 40 例;低分化者 11 例,中分化者 83 例,高分化者 2 例;肿瘤浸润 T1~T2 者 15 例, T3~T4 者 81 例;TNM 分期 I 期 10 例, II 期 29 例, III 期 52 例, IV 期 5 例。纳入病例均经病理证实,术前均未接受放化疗,且病例资料完整,均接受随访。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均已签署知情同意书。

1.2 qRT-PCR 检测

选择 96 份结直肠癌组织,另选取 20 份对应癌旁组织(距离癌组织 2 cm)为参照,均行荧光定

量 PCR 测定。VASP: 选择 Takara 试剂盒提取组织 RNA,并按照试剂盒说明书操作,逆转录成 cDNA,后利用 qRT-PCR 测定 VASP 表达。PCR 步骤为: 95 °C 变性 15 s, 55~60 °C 退火 15 s, 72 °C 延伸 15 s, 共计 45 个循环,使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 VASP 的表达量。引物序列: 正向: 5'-ATG GCA ACA AGC GAT GGC T-3'; 反向: 5'-CGA TGG CAC AGT TGA TGA CCA-3'。COX-2: 选择 RNA 抽提试剂盒提取组织总 RNA,按照反转录试剂盒说明书操作,获取 cDNA。以 β -actin 为内对照,行 PCR 测定。反应条件: 94 °C 变性 45 s, 57 °C 退火 5 min, 72 °C 延伸 45 s, 共计 40 个循环,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 COX-2 mRNA 的相对表达量。COX-2 引物序列: 正向: 5'-CAG CAC TTC ACG CAT CAG TT-3'; 反向: 5'-TCA GCC ACT CAA TGA TGA TCT TC-3'。 β -actin 引物序列: 正向: 5'-CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC-3'; 反向: 5'-CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT-3'。PD-L1: 选择 TRIzol 试剂盒提取组织总 RNA,依据反转录试剂盒说明书操作,得到 cDNA,后定量 PCR 测定 PD-L1 mRNA 表达。PCR 步骤为: 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 5 s, 60 °C 退火 20 s, 共计 40 个循环,内参为 GAPDH,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 PD-L1 mRNA 的相对表达量。PD-L1 引物序列: 正向: 5'-TGG CAT TTG CTG AAC GCA TTT-3'; 反向: 5'-TGC AGC CAG GTC TAA TTG TTT T-3'。GAPDH 引物序列: 正向: 5'-GAA GGT GAA GGT CGG AGT C-3'; 反向: 5'-GAA GAT GGT GAT GGG ATT TC-3'。

1.3 免疫组化检测

免疫组织化学法测定所有组织中 VASP、COX-2、PD-L1 的表达。通过 10% 福尔马林固定全部样本组织,制作石蜡包埋标本,4 μ m 厚连续切片。去除过氧化物酶,可于 3% H_2O_2 室温孵育 15 min,高温抗原修复 10 min。常规脱蜡后,利用全自动免疫组化染色仪进行染色,滴加 VASP、COX-2、PD-L1 抗体试剂,以 PBS 代替一抗为阴性对照,过夜,进行 3 次 PBS 冲洗,后续具体操作步骤按照说明书严格完成,中性树脂封片。

1.4 结果判读

显微镜下观察染色结果,由 2 名病理科医生独立完成。VASP 表达: 染色强度计为 0~3 分,3 代表强阳性(强染色),2 代表中度阳性(中等染色),1 代表弱阳性(弱染色),0 代表阴性(无染色);细胞阳性率设为 5 个等级,4 代表阳性率 76%~

100%，3代表阳性率51%~75%，2代表阳性率26%~50%，1代表阳性率1%~25%，0代表阴性；最终结果为细胞阳性率和染色强度的乘积，阳性（高表达）为4~12分，阴性（低表达）为0~3分^[13]。PD-L1表达：细胞膜出现棕黄色颗粒为染色阳性，任何程度细胞膜着色均属于阳性。肿瘤细胞阳性比例分数=（PD-L1阳性肿瘤细胞数/总存活肿瘤细胞数）×100%。免疫细胞评分仅评估肿瘤微环境中免疫细胞的PD-L1表达。判读以5%为界点，阴性低表达评分<5%，阳性表达评分≥5%^[14]。COX-2表达：染色强度计为0~3分，3为棕褐色，2为棕黄色，1为淡黄色，0为无色；计数1 000个肿瘤细胞，阳性表达率10%及以上代表阳性反应，10%以下代表无明显阳性反应，其中3为阳性率50%以上，2为阳性率>25%~50%，1为阳性率>5%~25%，0为阳性率5%及以下；最终评分为两者乘积，阳性为2分及以上，阴性为0~1分^[15]。

1.5 随访

通过电话随访，观察患者有无复发疑似症状，同时嘱咐其定期复诊，记录其生存率情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 26.0进行统计。计量资料采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；采用Pearson相关系数评估指标之间的相关性；采用Logistic回归分析结肠癌相关危险因素；生存分析采用Kaplan-Meier曲线与Log-rank检验；采用Cox回归模型进行预后影响因素分析； $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织中VASP、COX-2、PD-L1表达

结肠癌组织中VASP、COX-2、PD-L1的mRNA表达水平均明显高于癌旁组织（均 $P<0.05$ ）（图1）。Pearson相关性分析显示，VASP和COX-2的mRNA表达呈正相关（ $P<0.05$ ），COX-2和PD-L1的mRNA表达呈正相关（ $P<0.05$ ）（图2）。

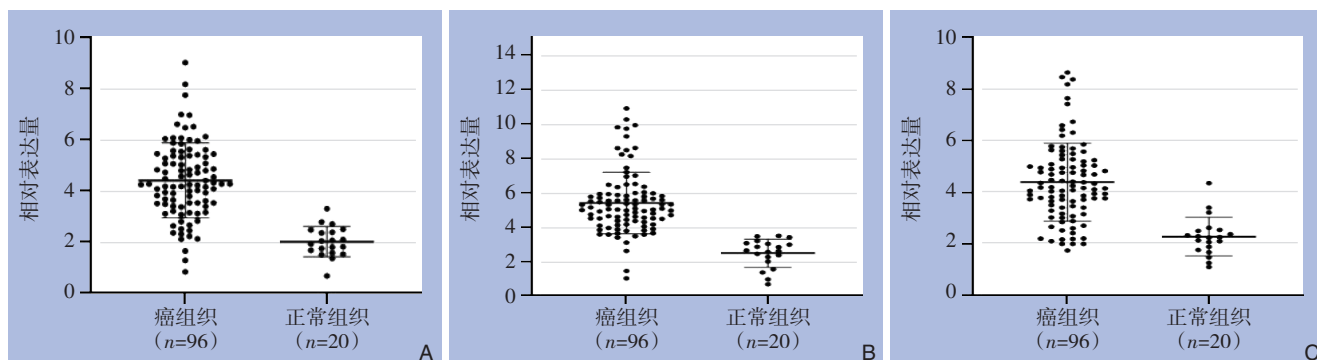


图1 结肠癌组织及癌旁组织中VASP、COX-2、PD-L1的mRNA表达 A: VASP; B: COX-2; C: PD-L1

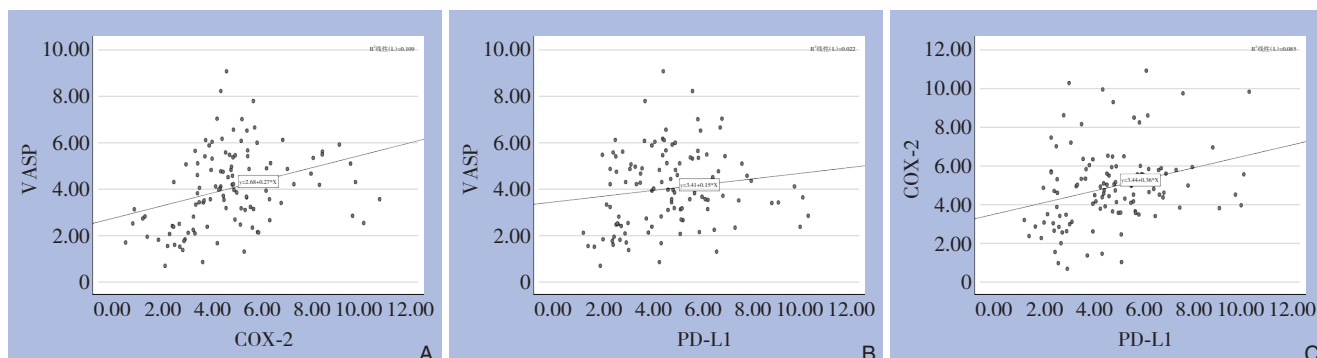


图2 结肠癌组织中VASP、COX-2、PD-L1的mRNA表达的相关性 A: VASP与COX-2; B: VASP与PD-L1; C: COX-2与PD-L1

2.2 结直肠癌相关 Logistic 回归分析

以结直肠癌情况为因变量（癌组织=1，癌旁组织=0），以 VASP mRNA（连续变量）、COX-2 mRNA（连续变量）、PD-L1 mRNA（连续变量）作为自变

量归类于 Logistic 回归模型。多因素结果显示，VASP、COX-2、PD-L1 的 mRNA 表达均为结直肠癌相关危险因素（均 $P<0.05$ ）（表 1）。

表 1 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
VASP	2.428	1.164	4.352	0.037	11.337	1.158~110.976
COX-2 mRNA	2.250	1.058	4.522	0.033	9.485	1.193~75.423
PD-L1 mRNA	3.560	1.574	5.113	0.024	35.146	1.607~768.827
常数项	-23.969	10.004	5.740	0.017	—	—

2.3 VASP、COX-2、PD-L1 表达与临床病理特征的关系

经免疫组化检测，96 例结直肠癌患者中，VASP 低表达 58 例，高表达 38 例；COX-2 低表达 31 例，高表达 65 例；PD-L1 低表达 57 例，高表达

39 例。结果显示：淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期与 VASP、COX-2、PD-L1 表达水平有关，肿瘤浸润程度与 COX-2 表达水平有关（均 $P<0.05$ ）（表 2）。

表 2 VASP、COX-2、PD-L1 表达与临床病理特征的关系[n（%）]

特征	VASP		P	COX-2		P	PD-L1		P
	低表达(n=58)	高表达(n=38)		低表达(n=31)	高表达(n=65)		低表达(n=57)	高表达(n=39)	
年龄(岁)									
>60	39(67.24)	22(57.89)	0.352	21(67.74)	40(61.54)	0.555	37(64.91)	24(61.54)	0.736
≤60	19(32.76)	16(42.11)		10(32.26)	25(38.46)		20(35.09)	15(38.46)	
肿瘤部位									
直肠	28(48.28)	17(44.74)	0.734	11(35.48)	34(52.31)	0.122	29(50.88)	16(41.03)	0.342
结肠	30(51.72)	21(55.26)		20(64.52)	31(47.69)		28(49.12)	23(58.97)	
性别									
男	34(58.62)	24(63.16)	0.657	17(54.84)	41(63.08)	0.440	31(54.39)	27(69.23)	0.144
女	24(41.38)	14(36.84)		14(45.16)	24(36.92)		26(45.61)	12(30.77)	
肿瘤直径(cm)									
>5	14(24.14)	13(34.21)	0.283	6(19.35)	21(32.31)	0.187	12(21.05)	15(38.46)	0.062
≤5	44(75.86)	25(65.79)		25(80.65)	44(67.69)		45(78.95)	24(61.54)	
淋巴结转移									
是	23(39.66)	33(86.84)	0.000	8(25.81)	48(73.85)	0.000	25(43.86)	31(79.49)	0.001
否	35(60.34)	5(13.16)		23(74.19)	17(26.15)		32(56.14)	8(20.51)	
肿瘤分化程度									
低	1(1.72)	10(26.32)	0.000	0	11(16.92)	0.015	2(3.51)	9(23.08)	0.003
高+中	57(98.28)	28(73.68)		31(100.00)	54(83.08)		55(96.49)	30(76.92)	
肿瘤浸润程度									
T1~T2	10(17.24)	5(13.16)	0.590	9(29.03)	6(9.23)	0.018	11(19.3)	4(10.26)	0.231
T3~T4	48(82.76)	33(86.84)		22(70.97)	59(90.77)		46(80.70)	35(89.74)	
临床分期									
I+II	33(56.90)	6(15.79)	0.000	23(74.19)	16(24.62)	0.000	33(57.89)	6(15.38)	<0.001
III+IV	25(43.10)	32(84.21)		8(25.81)	49(75.38)		24(42.11)	33(84.62)	

2.4 预后分析

96 例患者中，随访时间 8~44 个月，平均 34.32 个月，术后随访截止时间为 2023 年 12 月，患者生存 68 例，死亡 28 例，总生存率为 70.83%。VASP 低表达组生存率为 84.48%，高表达组生存率为 50.00%；COX-2 低表达组生存率为 87.10%，高表

达组生存率为 63.08%；PD-L1 低表达组生存率为 84.21%，高表达组生存率为 51.28%。绘制 Kaplan-Meier 曲线图，利用 Log-rank 检验比较 VASP、COX-2、PD-L1 低表达患者与高表达患者生存率，差异均有统计学意义 ($\chi^2=15.661$, $P=0.000$; $\chi^2=5.599$, $P=0.018$; $\chi^2=12.498$, $P=0.000$) (图 3)。

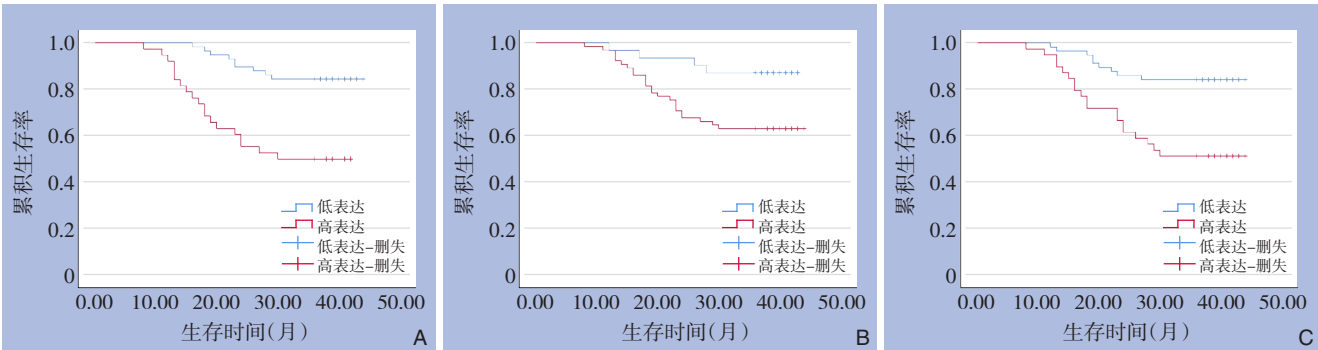


图3 VASP、COX-2、PD-L1 表达与总生存率的关系 A: VASP; B: COX-2; C: PD-L1

2.5 患者预后因素分析

Cox 单因素回归显示，淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期、VASP、COX-2、PD-L1 表达与结直肠癌患者总生存时间有关 (均 $P<0.05$) (表 3)。

Cox 多因素回归显示，淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期、COX-2、PD-L1 表达是结直肠癌患者总生存的独立危险因素 (均 $P<0.05$) (表 4)。

表3 Cox 单因素回归分析

因素	β	SE	Wald	HR(95% CI)	P
年龄	-0.228	0.405	0.318	0.796 (0.360~1.759)	0.573
肿瘤部位	-0.239	0.379	0.396	0.788 (0.375~1.656)	0.529
性别	-0.346	0.405	0.732	0.707 (0.320~1.564)	0.392
肿瘤直径	-0.509	0.395	1.663	0.601 (0.277~1.303)	0.197
淋巴结转移	-2.014	0.612	10.850	0.133 (0.040~0.442)	0.001
肿瘤分化程度	-2.317	0.414	31.400	0.099 (0.044~0.222)	0.000
肿瘤浸润程度	-1.718	1.019	2.845	0.179 (0.024~1.321)	0.092
临床分期	-2.005	0.612	10.735	0.135 (0.041~0.447)	0.001
VASP	-1.465	0.406	13.037	0.231 (0.104~0.512)	0.000
COX-2	-1.199	0.540	4.925	0.301 (0.104~0.869)	0.026
PD-L1	-1.285	0.396	10.548	0.277 (0.127~0.601)	0.001

表4 Cox 多因素回归分析

因素	β	SE	Wald	HR(95% CI)	P
淋巴结转移	-2.216	0.641	11.947	0.109 (0.031~0.383)	0.001
肿瘤分化程度	-1.725	0.480	12.898	0.178 (0.069~0.457)	0.000
肿瘤浸润	-1.994	1.060	3.536	0.136 (0.017~1.088)	0.060
临床分期	-1.821	0.662	7.561	0.162 (0.044~0.593)	0.006
PD-L1	-1.427	0.459	9.664	0.240 (0.098~0.590)	0.002
COX-2	-1.605	0.716	5.028	0.201 (0.049~0.817)	0.025
VASP	-0.821	0.494	2.770	0.440 (0.167~1.157)	0.096

3 讨论

目前结直肠癌发病率与病死率位居全世界前列,在消化系统恶性肿瘤中仅次于原发性肝癌、食管癌、胃癌^[16-18]。且多数结直肠癌发现时已处于中晚期,严重危及患者生命健康,故早期诊断至关重要^[19-20]。VASP、COX-2、PD-L1多表达于恶性肿瘤细胞表面,本研究通过分析其与结直肠癌临床特征的关系,进一步探讨其在结直肠癌组织中的表达和临床预后价值。

VASP是一类肌动蛋白结合蛋白,最初在血小板中被发现,于血小板活化、轴突导向、成纤维细胞迁移、细胞骨架组装中发挥重要作用,具备调节细胞黏附、细胞移动、细胞增殖、细胞运动及形态变化的功能。VASP过表达可促进乳腺癌、肝癌、肺癌细胞的转移和侵袭能力增强,这可能与VASP促进肿瘤细胞上皮-间质转化有关^[21-23]。Pitari等^[24]指出,VASP属于有前景的生物标志物靶标,其中pSer²³⁹-VASP抑制侵袭性细胞形态和转移性表型,pSer¹⁵⁷-VASP影响细胞内定位。经免疫组化方法检测结直肠癌组织及正常邻近组织中VASP蛋白、pSer¹⁵⁷-VASP、pSer²³⁹-VASP表达水平,发现VASP表达和磷酸化的变化与肿瘤侵袭、疾病复发显著相关,提示VASP可作为结直肠癌的预后生物标志物。另有研究^[13]指出,VASP与肿瘤淋巴结转移、肿瘤分期、肿瘤分化程度有关,是结直肠癌患者死亡和复发的独立预测因素之一。且上调VASP可促进结直肠癌转移侵袭,进一步证明其是促进疾病进展的重要分子。但陈晨等^[25]提到,VASP是PKA和PKG的共同作用底物蛋白,PKA优先磷酸化Ser¹⁵⁷处VASP,PKG优先磷酸化Ser²³⁹处VASP,经检测发现VASP及两种磷酸化VASP在结直肠癌中的表达水平显著低于癌旁正常组织。这说明现阶段VASP在结直肠癌中表达的有关报道,结论尚存在相互矛盾的现象,还拥有改进之处,应尽可能排除混杂因素,进行多中心大样本研究验证。不过值得注意的是,明确VASP在结直肠癌中的表达与功能,仍可为疾病治疗提供潜在靶点。

COX存在COX-1、COX-2两种亚型,COX-1可参与保护消化道黏膜、调节外周血管阻力等一系列生理功能,多表达于机体正常组织与器官中。COX-2在生理状态下表达量较少,若受到细菌内毒素、炎症因子、癌基因激活等病理状态下的刺激

作用,其表达量会迅速增加,因此COX-2抑制剂是结直肠癌临床治疗的有效药物^[26]。Terrin等^[27]通过测定COX-2在结直肠癌组织和正常邻近组织中的表达,发现COX-2在结直肠癌组织中的成纤维细胞、血管内皮细胞内表达强度显著,且COX-2表达与肿瘤分期、有淋巴结转移、肿瘤分化程度、侵袭肠壁层次有关,与肿瘤大小和患者年龄、性别无关,提示COX-2高水平与不良预后的病理参数相关。研究^[28]也指出,COX-2 mRNA与蛋白表达水平在结直肠癌中明显高于癌旁组织,说明其表达于肿瘤组织和转移灶血管上,能增强肿瘤侵袭转移能力,促进肿瘤细胞增殖,还能使内皮细胞生长,诱导肿瘤血管、淋巴管生成,进一步促进细胞转移和侵袭。提示COX-2可能参与结直肠癌发生和发展,其异常高表达可促癌细胞分化,不利于疾病预后。

PD-1常表达于巨噬细胞、自然杀伤细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞胞膜,其配体PD-L1常表达于肿瘤细胞,也能在激活的巨噬细胞、T细胞表面表达。两者结合后可抑制T细胞活性,损伤其肿瘤免疫监控机制,造成肿瘤免疫耐受与逃逸^[29]。Shen等^[30]通过数据库提取相关数据进行Meta分析,以评估结直肠癌患者PD-L1表达与总生存期的关系,结果显示PD-L1高表达与结直肠癌预后不良有显著相关性。且根据临床病理特征,合并比值比显示,高表达PD-L1与临床晚期($OR=1.77$, 95% $CI=1.41\sim 2.23$)、淋巴浸润($OR=3.49$, 95% $CI=1.54\sim 7.90$)密切相关,与肿瘤位置、微卫星不稳定性及患者性别无关。提示PD-L1表达可作为判断结直肠癌预后的独立因素,同时此结论可能为PD-1/PD-L1免疫测定抑制剂的应用奠定理论基础。研究^[31]还指出:PD-1/PD-L1与结直肠癌分化程度和转移情况有关,证明了其可作为结直肠癌预后评估指标之一,其靶向药物更是现阶段肿瘤免疫治疗的研究重点,未来有望使用PD-1阻断剂抑制肿瘤细胞PD-L1上调造成的免疫耐受,从而起到治疗结直肠癌的作用。

结合本研究结果可知,结直肠癌组织中VASP、COX-2、PD-L1的mRNA表达水平均显著高于癌旁组织,且淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期与VASP、COX-2、PD-L1表达程度有关,肿瘤浸润程度与COX-2表达程度有关,提示VASP、COX-2、PD-L1表达可能参与结直肠癌发生和发展,共同推动了疾病病情进展。而经Pearson相关系数

评估, VASP 和 COX-2 表达呈正相关, COX-2 和 PD-L1 表达呈正相关, 这可能是因上述因子在肿瘤微环境中存在一定协同作用, 三者协同作用可能进一步驱动结直肠癌进展, 故同时阻断 VASP、COX-2 和 PD-L1 可能成为结直肠癌的新型联合疗法。多因素分析结果还显示, VASP、COX-2、PD-L1 是结直肠癌相关危险因素; 利用 Log-rank 检验比较 VASP、COX-2、PD-L1 低表达患者与高表达患者生存率, 差异均有统计学意义, 同时 Cox 多因素回归显示, 淋巴结转移、肿瘤分化程度、临床分期、COX-2、PD-L1 表达是影响结直肠癌总生存时间的独立危险因素, 进一步证明了其在结直肠癌中具备一定预后评估价值, 未来可能成为疾病免疫治疗靶点。但本研究样本量有限, 可能造成结果偏倚, 同时结肠癌和直肠癌具有不同的生物学差异, 本研究尚未进行生物学标志物差异性研究, 综合考量存在一定局限性, 故未来尚需多中心大样本量研究, 进行区分生物学差异引起的分子表达水平和预后差异的研究, 以验证研究结果准确性。

作者贡献声明: 王超负责酝酿和设计实验、实施研究, 起草文章, 统计分析; 张侠负责采集数据、分析/解释数据, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 获取研究经费, 行政、技术或材料支持, 指导, 支持性贡献。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Moradi Marjaneh R, Hassanian SM, Ghobadi N, et al. Targeting the death receptor signaling pathway as a potential therapeutic target in the treatment of colorectal cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6538–6549. doi:10.1002/jcp.26640.
- [2] Moradi-Marjaneh R, Hassanian SM, Fiuji H, et al. Toll like receptor signaling pathway as a potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5613–5622. doi:10.1002/jcp.26273.
- [3] Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(4): 222–236. doi:10.1016/j.tips.2023.01.003.
- [4] 赵志红, 刘蕊, 王霞霞, 等. 早期结直肠癌内镜治疗后追加外科手术必要性的临床分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(4): 656–662. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.016.
- Zhao ZH, Liu R, Wang QX, et al. Clinical analysis of the necessity of additional surgical intervention following endoscopic treatment for early-stage colorectal cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(4): 656–662. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.016.
- [5] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clinicians*, 2017, 67(3): 177–193. doi:10.3322/caac.21395.
- [6] Picard E, Verschoor CP, Ma GW, et al. Relationships between immune landscapes, genetic subtypes and responses to immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 369. doi:10.3389/fimmu.2020.00369.
- [7] Li K, Zhang J, Tian Y, et al. The Wnt/ β -catenin/VASP positive feedback loop drives cell proliferation and migration in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(11): 2258–2274. doi:10.1038/s41388-019-1145-3.
- [8] Tian Y, Xu L, He Y, et al. Knockdown of RAC1 and VASP gene expression inhibits breast cancer cell migration[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2151–2160. doi:10.3892/ol.2018.8930.
- [9] 郭广洋, 王宏, 闫寒冰. 结直肠癌 COX-2、MSS 表达与临床病理特征的相关性分析[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(3): 391–394. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.03.013.
- Guo GY, Wang H, Yan HB. Correlation analysis between COX-2 and MSS expression and clinicopathological features in colorectal cancer[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2020, 35(3): 391–394. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2020.03.013.
- [10] Li P, Huang T, Zou Q, et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2019, 202(10): 3065–3075. doi:10.4049/jimmunol.1801199.
- [11] Poggio M, Hu T, Pai CC, et al. Suppression of exosomal PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 414–427. doi:10.1016/j.cell.2019.02.016.
- [12] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182–188. doi:10.1111/his.13975.
- [13] 党运芝, 于娇, 赵淑红, 等. 结直肠癌中 VASP 表达及与转移关系研究[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(3): 266–272. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2021.03.008.
- Dang YZ, Yu J, Zhao SH, et al. The expression of VASP in colorectal cancer and its relationship with metastasis[J]. *Chinese Journal of Colorectal Disease: Electronic Edition*, 2021, 10(3): 266–272. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2021.03.008.
- [14] 马雯娟, 任建伟, 常守凤, 等. PD-L1 在结直肠癌肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞中的表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(14): 2660–2665. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.14.016.
- Ma WJ, Ren JW, Chang SF, et al. Expression of PD-L1 in tumor cells, tumor-infiltrating immune cells of colorectal cancer and its

- correlation with clinicopathological features and prognosis[J]. Journal of Modern Oncology, 2023, 31(14): 2660–2665. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.14.016.
- [15] 张翔, 杨冕, 胡静, 等. 结直肠癌中C-MET、COX-2、MSS、Ki-67的表达及其与预后的相关性分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(5):598–601. doi:10.13704/j.cnki.jyyx.2018.05.012.
- Zhang X, Yang M, Hu J, et al. Expressions of C-MET, COX-2, MSS and ki-67 in colorectal cancer and correlations with prognosis[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2018, 36(5): 598–601. doi: 10.13704/j.cnki.jyyx.2018.05.012.
- [16] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
- [17] 张俐娜, 赵勇, 姜红红, 等. 低位直肠癌经括约肌间切除术术后吻合口瘘对患者近远期肛门功能影响的临床分析[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4): 561–568. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.006.
- Zhang LN, Zhao Y, Jiang HH, et al. Clinical analysis of impact of anastomotic leakage on short-and long-term anal function in patients after intersphincteric resection for low rectal cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 561–568. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.006.
- [18] Zhao H, Ming T, Tang S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 144. doi:10.1186/s12943-022-01616-7.
- [19] Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 852. doi: 10.3390/ijms23020852.
- [20] Patel SG, Dominitz JA. Screening for colorectal cancer[J]. Ann Intern Med, 2024, 177(4): ITC49–ITC64. doi: 10.7326/AITC202404160.
- [21] 袁建良, 史春桃, 韩玮, 等. Bcl-3与VASP在乳腺癌组织中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14):2539–2543. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.14.011.
- Yuan JL, Shi CT, Han W, et al. Expression of Bcl-3 and VASP in breast cancer and its relationship with clinicopathological features[J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(14):2539–2543. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.14.011.
- [22] Liu W, Chen X, He Y, et al. TNF- α inhibits xenograft tumor formation by A549 lung cancer cells in nude mice via the HIF-1 α /VASP signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2019, 41(4): 2418–2430. doi:10.3892/or.2019.7026.
- [23] Liu Z, Wang Y, Dou C, et al. Hypoxia-induced up-regulation of VASP promotes invasiveness and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2018, 8(17): 4649–4663. doi: 10.7150/thno.26789.
- [24] Pitari GM, Cotzia P, Ali M, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein biomarkers are associated with invasion and metastasis in colorectal cancer[J]. Biomark Cancer, 2018, 10: 1179299X18774551. doi:10.1177/1179299X18774551.
- [25] 陈晨, 金旭, 翁稚颖, 等. PKG、PKA及VASP在人结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2019, 48(10):1669–1673. doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.012.
- Chen C, Jin X, Weng ZY, et al. Expressions and clinical significances of PKG, PKA and VASP in human colorectal cancer[J]. Chongqing Medicine, 2019, 48(10): 1669–1673. doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.012.
- [26] Kraus S, Naumov I, Arber N. COX-2 active agents in the chemoprevention of colorectal cancer[J]. Recent Results Cancer Res, 2013, 191:95–103. doi:10.1007/978-3-642-30331-9_5.
- [27] Terrin L, Agostini M, Ruvoletto M, et al. SerpinB3 upregulates the Cyclooxygenase-2/ β -Catenin positive loop in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 15732–15743. doi: 10.18632/oncotarget.14997.
- [28] 刘芳, 周智辉, 王志斌, 等. 结直肠癌COX-2表达及其与临床病理特征的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(10):1873–1876. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2020.10.016.
- Liu F, Zhou ZH, Wang ZB, et al. Correlation of COX-2 expression with the clinicopathological features of colorectal cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2020, 20(10): 1873–1876. doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.10.016.
- [29] Quiroga D, Lysterly HK, Morse MA. Deficient mismatch repair and the role of immunotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2016, 17(8): 41. doi: 10.1007/s11864-016-0414-4.
- [30] Shen Z, Gu L, Mao D, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 4. doi:10.1186/s12957-018-1544-x.
- [31] 陈思汉, 毛志刚, 张雨濛, 等. PD-L1在人结直肠癌组织中的表达和意义初探[J]. 现代免疫学, 2023, 43(4):307–311.
- Chen SH, Mao ZG, Zhang YM, et al. The significance of PD-L1 expression in human colorectal cancer[J]. Current Immunology, 2023, 43(4):307–311.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:王超, 张侠. VASP、COX-2和PD-L1在结直肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(4):802–809. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240194

Cite this article as: Wang C, Zhang X. Expression of VASP, COX-2, and PD-L1 in colorectal cancer tissues and their clinical significance[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(4):802–809. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240194